

申請日期	90.12.14,
案 號	90131053
類 別	C07H 17/08, A61K 31/045, A61P 31/04

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

~~新 型~~

一、發明 新 型 名 稱	中 文	利用芳基硫亞胺合成紅黴素衍生物之方法
	英 文	"METHODS UTILIZING ARYL THIOIMINES IN SYNTHESIS OF ERYTHROMYCIN DERIVATIVES"
二、發明 創 作 人	姓 名	基利爾 A. 路金 KIRILL A. LUKIN
	國 籍	俄羅斯
	住、居所	美國伊利諾州莫德蘭市帕利曼特路50號
三、申請人	姓 名 (名 稱)	美商亞培公司 ABBOTT LABORATORIES
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號
	代 表 人 名 姓	查理士.姆.布魯克 CHARLES M. BROCK

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權
美國 2000年12月21日 09/747,724 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： ， 寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

表 1

紅黴素	R ¹	R ²
A	-OH	-Me
B	-H	-Me
C	-OH	-H
D	-H	-H

然而，如同其他殺菌劑，已證實對紅黴素具有抗性或無效感藥性之細菌菌種。紅黴素A對抗Gram-陰性細菌亦僅具有微弱之活性。因此，有驗證及合成新穎紅黴素衍生物化合物之持續需求，其呈現改良殺菌活性，其具有低的發生抗性之可能性，其呈現所需之Gram-陰性活性，或其對抗目標微生物呈現意料外選擇性。

一般已知紅黴素之6-O-烷基衍生物為殺菌劑。6-O-甲基紅黴素A(美國專利4,331,803揭示之克拉利黴素A(*clarithromycin A*))及6-O-甲基紅黴素B(美國專利4,496,717揭示之克拉利黴素B)為有效之大環內酯類抗菌素。

近來，具有改良殺菌活性之紅黴素之6-O-經取代衍生物已揭示於美國專利5,866,549；5,872,229；5,919,916；5,932,710；6,040,440；6,075,011及6,124,269等。

6-O-經取代紅黴素衍生物之合成技術通常涉及在6-O-烷化前將C-9酮類保護成為肟，繼而保護2'-及4'-羥基。6-O-烷化後，將保護基去除。

已依照Greene與Wuts在Protective Groups in Organic Synthesis，第2版，John Wiley & Son, Inc, 1991，所述之方法等進行脫肟

五、發明說明 (3)

反應。脫脲劑之實例為無機硫氧化物化合物，如亞硫酸氫鈉、焦硫酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鈉、亞硫酸鈉、亞硫酸氫鈉、偏二亞硫酸鈉等。脫脲亦可藉由在酸存在下使用無機亞硝酸鹽之處理完成，例如，亞硝酸鈉或亞硝酸鉀。所使用溶劑之實例為質子酸，如水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、三甲基矽醇、或一或更多種以上溶劑之衍生物。已在有機酸存在下進行脫脲反應，如甲酸、乙酸或三氟乙酸，但是亦可以鹽酸完成。

然而，上述之習知技術具有某些缺點。例如，在使用亞硫酸氫鈉之典型紅黴素脲之脫脲中，由於相當嚴厲之反應條件而造成因分解失去約30%-40%之產物。因此，較有效脫脲之較溫和方法為有利的；而且此種較有效脫脲方法可有利地用於在含酮紅黴素衍生物中保護酮之方法，或製造6-O-烷基經取代紅黴素衍生物之方法。

發明概要

本發明係關於一種保護含酮紅黴素衍生物之酮成為硫亞胺之方法，其包含步驟：

以氧脲化劑反應含酮紅黴素衍生物之酮形成脲；然後

以三烷基磷及芳基二硫化物反應該脲形成芳基硫亞胺。

在此方法中，酮可為C-9酮，及芳基硫亞胺可為C-9芳基硫亞胺。此方法亦包括在酸性水溶液中將芳基硫亞胺去保護以形成含酮紅黴素衍生物。含C-9酮紅黴素衍生物可在C-6具有羥基。此外，保護C-9酮而以烷化劑烷化C-6。

目前較佳之含紅黴素衍生物為紅黴素A，及目前較佳之芳

五、發明說明 (4)

基硫亞胺為9-苯基硫亞胺紅黴素。此外，芳基硫亞胺可以水解劑水解成亞胺。

本發明亦關於一種將6-O-經取代含脲紅黴素衍生物脫脲之方法，其包含步驟：

以三烷基磷及芳基二硫化物反應6-O-經取代含脲紅黴素衍生物之脲形成芳基硫亞胺；然後

在酸性水溶液中將該芳基硫亞胺水解以形成含酮6-O-經取代紅黴素衍生物。

6-O-經取代含脲紅黴素衍生物可為含C-9脲、含2'-羥基、含4"-羥基、含C-6-羥基紅黴素衍生物。為了實行此方法，可以至少一種羥基保護劑保護含C-9脲、含2'-羥基、含4"-羥基、含C-6-羥基紅黴素衍生物之2'-羥基及4"-羥基，以在芳基硫亞胺形成後形成2'-及4"-羥基經保護芳基硫亞胺。此外，在此保護後，可以烷化劑烷化2'-及4"-羥基經保護芳基硫亞胺形成2'-及4"-羥基經保護、C-6-O-烷化芳基硫亞胺。目前較佳之2'-及4"-羥基經保護、C-6-O-烷化芳基硫亞胺為9-苯基硫亞胺-6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯，及目前較佳之含酮6-O-經取代紅黴素衍生物為6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。

本發明亦關於一種製備含C-9酮、含C-6羥基、含2'-羥基、含4"-羥基紅黴素衍生物之C-O-烷基衍生物方法，其包含步驟：

以氧脲化劑反應含C-9酮、含C-6羥基、含2'-羥基、含4"-羥基紅黴素衍生物之C-9酮形成C-9脲；

五、發明說明(5)

以三烷基膦及芳基二硫化物將該C-9脲衍生物形成C-9芳基硫亞胺；

以至少一種羥基保護基保護該C-9芳基硫亞胺之該2'-羥基及該4''-羥基形成2'及4''-羥基經保護C-9芳基硫亞胺；

以烷化劑烷化該2'及4''-羥基經保護C-9芳基硫亞胺之該C-6羥基形成C-6-O-烷化2'及4''-羥基經保護C-9芳基硫亞胺；

在酸性水溶液中將該2'及4''-羥基經保護C-6-O-烷化C-9芳基硫亞胺脫脲，以形成2'及4''-羥基經保護C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物；及然後隔離所需產物。

為了實行此方法，可將2'及4''-羥基經保護C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物去保護，以形成2'及4''-羥基、C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物。目前較佳之2'及4''-羥基經保護C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物為6-O-丙烯基啞啉基紅黴素-2', 4''-二苯甲酸酯。

為了實行本發明之方法，三烷基膦可為三丁膦，芳基二硫化物可為二苯基二硫化物；氧脲化劑可為羥基胺，羥基保護基可為苯甲酸酐，及烷化劑可為烯基烷化劑。目前較佳之烯基烷化劑為丙烯基啞啉第三丁基碳酸酯及鈹觸媒。

本發明亦關於一種保護紅黴素A之酮成為硫亞胺之方法，其包括步驟：

以羥基胺反應紅黴素A之酮形成脲；然後

以三丁膦及苯基二硫化物反應該脲形成9-苯基硫亞胺紅黴素。

本發明亦關於一種製備6-O-丙烯基啞啉基紅黴素-2',4''-二

五、發明說明(6)

苯甲酸酯之方法，其包含步驟：

以羥基胺反應紅黴素A之C-9酮形成紅黴素脲；

以三丁膦及苯基二硫化物將該脲衍生形成9-苯基硫亞胺紅黴素；

以苯甲酸酐保護9-苯基硫亞胺紅黴素之2'-羥基及4"-羥基形成9-苯基硫亞胺紅黴素2',4"二苯甲酸酯；

以丙烯基喹啉基第三丁基碳酸酯及鈀觸媒烷化9-苯基硫亞胺紅黴素2',4"二苯甲酸酯之C-6-羥基形成6-O-丙烯基喹啉基-9-苯基硫亞胺紅黴素2',4"二苯甲酸酯；

在HCl水溶液中將6-O-丙烯基喹啉基-9-苯基硫亞胺紅黴素2',4"二苯甲酸酯轉化成為6-O-丙烯基喹啉基紅黴素2',4"二苯甲酸酯；然後

隔離所需產物。

發明之詳細說明

名詞定義

在此單獨或組合使用之名詞"烷基"指C₁-C₁₂直鏈或分支、經取代或未取代飽和鏈基團，其藉由去除一個氫原子而自飽和烴衍生，除非名詞烷基以C_x-C_y代號表示。烷基之代表性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、及第三丁基等。

在此單獨或組合使用之名詞"烯基"指具有2至10個碳原子之經取代或未取代直鏈或經取代或未取代分支鏈烯基基團。此種基團之實例包括但不限於乙烯基、E-與Z-戊烯基、癸烯基等。

五、發明說明(7)

修飾"烷基"、"烯基"、"炔基"或"烷氧基"之名詞"低碳"指C₁-C₆單位之特定官能基。例如，低碳烷基表示C₁-C₆烷基。

在此單獨或組合使用之名詞"烷氧基"指烷基醚基團，其中"烷基"如以上所定義。適當烷基醚基團之實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等。

在此單獨或組合使用之名詞"芳基"或"芳族"指具有約6至12個碳原子之經取代或未取代碳環芳族基，如苯基、萘基、茚基、氫茚基、萹基、萓基、與蒽基；或雜環芳族基，其為含至少一個內環N、O或S原子之芳族環，如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘔唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡啶基、異嘔唑基、異噻唑基、1,2,3-嘔二唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、嗒肼基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1,3,5-三噻基、吡嗪基、吡啶基、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶啉基、苯并[b]呋喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、苯并[b]硫苯基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘧啶基、4H-噻吡基、異噻啉基、嘧啶基、吡嗪基、噻啉基、噻啉基、1,8-啞啶基、喋啶基、呋啶基、吡啶基、啡啶基、啡啶基、苯氧嘧啶基、吡啶[1,5-c]三嗪基等。"芳烷基"及"烷芳基"使用如以上所定義之名詞。環可為多重取代。

在此使用之名詞"鹵素"指I、Br、Cl或F。

在此單獨或組合使用之名詞"雜環基"指含至少一個內環N、O或S原子之非芳族3-至10-員環。雜環可視情況地芳基

五、發明說明(8)

熔融。雜環亦可視情況地經至少一個取代基取代，其獨立地選自包括氫、鹵素、羥基、胺基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基、芳烷基、烯基、炔基、芳基、氰基、羧基、羧烷氧基、羧烷基、氧、芳基磺醯基、及芳烷基胺基羧基等。

在此使用之名詞"羥基"指-OH。

以上名詞之使用包含經取代及未取代部份。取代可為一或更多個基，如醇、醚、酯、醯胺、醚、硫化物、羥基、硝基、氰基、羧基、胺、雜原子、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基羧基、烷氧基烷氧基、丙烯氧基、鹵素、三氟甲氧基、三氟甲基、烷基、芳烷基、烯基、炔基、芳基、氰基、羧基、羧烷氧基、羧烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、烷基雜環基、雜環烷基、氧、芳基磺醯基、及芳烷基胺基羧基，或前段任何取代基或直接或藉適當鍵聯劑連接之任何取代基。鍵聯劑一般為1-3個原子之短鏈，其含-C-、-C(O)-、-NH-、-S-、-S(O)-、-O-、-C(O)O-或-S(O)O-之任何組合。環可經取代多次。

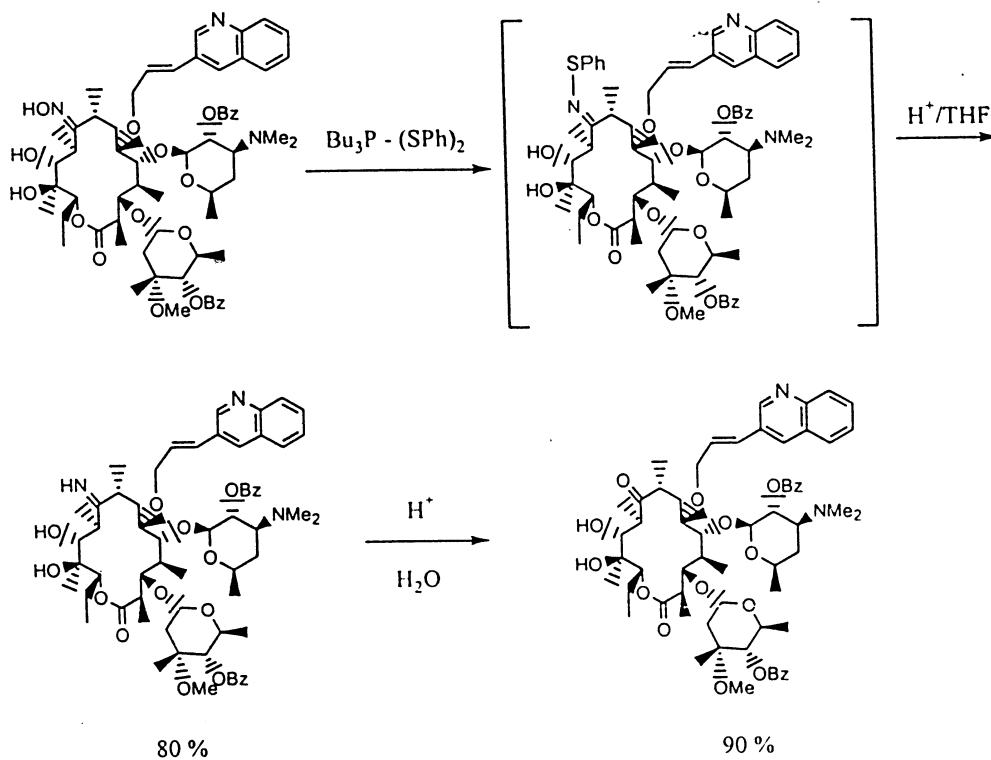
名詞"紅黴素衍生物"指紅黴素A-D(如式I及表I所示)及其衍生物。衍生物包括紅黴素A-D之C-2至C-13氫、羥基、烷基或烷氧基取代基以不同之氫、羥基、烷基或烷氧基取代基取代。可用紅黴素衍生物之其他實例揭示於美國專利5,866,549；5,872,229；5,919,916；5,932,710；6,040,440；6,075,011及6,124,269，此揭示在此併入作為參考。

簡寫

五、發明說明 (9)

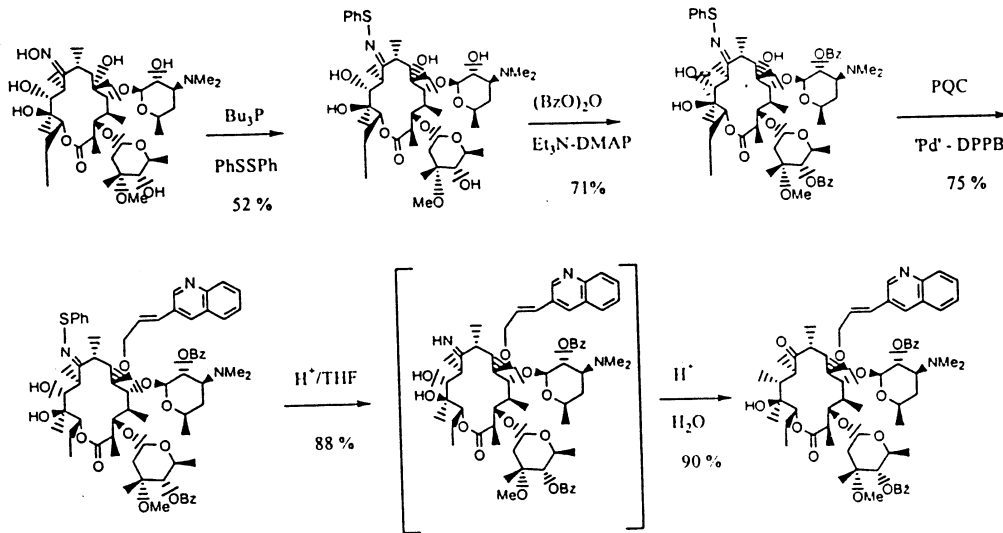
用於略圖及實例之簡寫如下：THF為四氫呋喃；HPLC為高壓液體層析術；IPA為異丙醇；Bz為苯甲醯基；Me為甲基；conc.為濃；dba為二亞苄基丙酮；IPAC為乙酸異丙酯；PQC為丙烯基喹啉第三丁基碳酸酯；DMAP為4-N,N-二甲胺基吡啶；DPPB為1,4-貳(二苄基磷)丁烷，及MTBE甲基第三丁基醚。

本發明方法之態樣由以下之略圖表示。略圖1顯示依照本發明方法之6-O-烷化紅黴素衍生物之高產率脫脛。



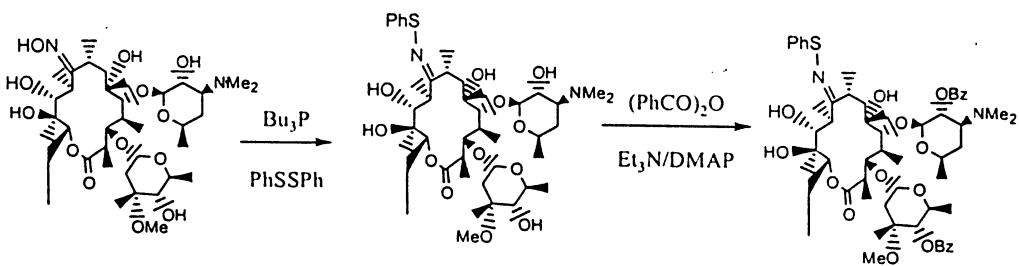
以下所示之略圖2描述依照本發明方法之羥基保護及C-6烷化後之脫脛。

五、發明說明 (10)



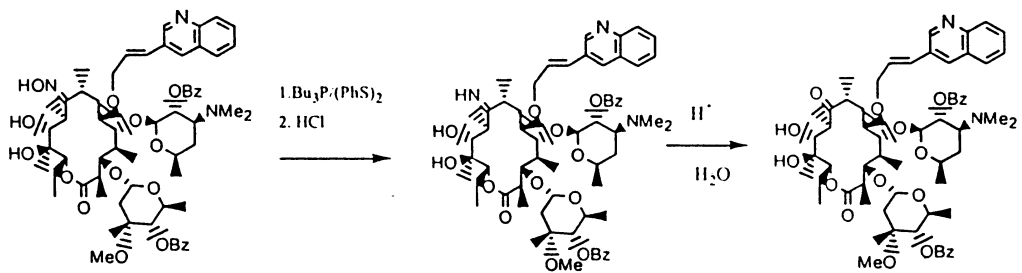
略圖 2

以下所示之略圖3描述將脞轉變為硫亞胺之實例1之步驟。



略圖 3

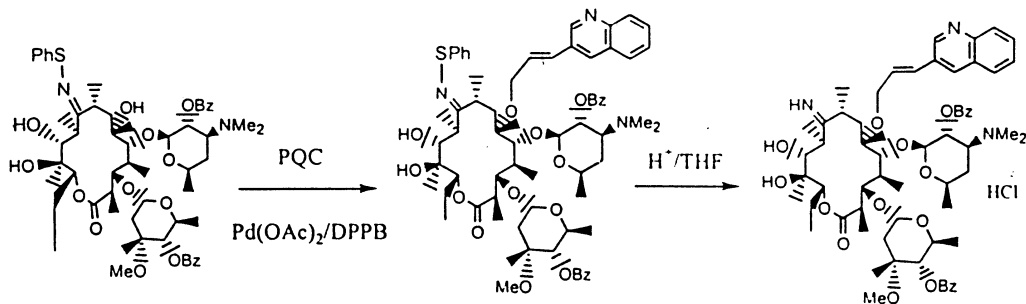
以下所示之略圖4描述脫脞成為酮之實例3之步驟。



略圖 4

五、發明說明 (11)

以下所示之略圖5描述將硫亞胺轉變成胺之實例5之步驟。



本發明代表方法之詳細說明敘述於實例中。以下為可用於本發明方法之各步驟(羥基保護/去保護、6-O-烷化、氧肟化、及芳基硫亞胺之形成/水解)之討論。

2'-及4''-羥基保護/去保護

紅黴素衍生物之2'及4''羥基可藉由在非質子溶劑中以適當之羥基保護試劑反應而保護。典型之羥基保護基包括但不限於醯化劑、矽烷化劑及酸酐等。例如，乙酸酐、苯甲酸酐、苄基氯甲酸酯、或三烷基矽烷氯為適合之羥基保護試劑。

非質子溶劑之實例為二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、N-甲基吡咯啉酮、及二甲基亞砷、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷三醯胺、其混合物、或以上溶劑之一與醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、乙腈、乙酸乙酯及丙酮等之混合物。

紅黴素衍生物之2'-及4''-羥基之保護可循序或同時以相同或2種不同之試劑完成。用於保護羥基之特佳基為苯甲酸酯保護基。羥基之苯甲醯化一般藉由以苯甲醯化劑處理紅黴素衍生物而完成，如苯甲醯鹵或苯甲酸酐。

五、發明說明 (12)

2'-及4"-基之去保護依照文獻中所述之方法進行，例如，如 Greene與Wute, 之 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons在1991年於紐約出版所述。在保護基為酯(如乙酸酯或苯甲酸酯)時，化合物可藉由以乙醇或甲醇處理而去保護。在去除之基為三烷基矽烷基時，化合物可藉由在四氫呋喃或乙腈中以氟來源處理而去保護。

在此使用之"羥基保護基"指此技藝已知在合成步驟時保護羥基對抗不欲之反應，其然後可選擇性地去除之易於去除之基。羥基保護基之用途在此技藝為已知的，而且詳細敘述於 Greene與Wute之 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Son在1991年於紐約出版所述。羥基保護基之實例包括但不限於甲基硫甲基、第三-二甲基矽烷基、及第三丁基二苯基矽烷基等。

名詞 "經保護羥基"指以羥基保護基(如以上所定義，如苯甲醯基、乙醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、或甲氧基甲基等)保護之羥基。

C-6-O-烷化

含 C-6-羥基紅黴素衍生物之烷化可在約 -15°C 至約 50°C 之溫度於鹼存在下在溶劑中使用烷化劑進行。烷化劑包括烷基氯、溴、碘或烷基磺酸酯。烷化劑之指定實例包括烯丙基溴、丙炔基溴、苄基溴、2-氯乙基溴、4-硝基苄基溴、4-氯苄基溴、4-甲氧基苄基溴、 α -溴-對-甲苯腈、桂皮基溴、4-溴巴豆酸甲酯、巴豆基溴、1-溴-2-戊烯、3-溴-1-戊烯基苯基醚、3-溴-1-三甲基矽烷基-1-丙炔、3-溴-2-辛炔、1-溴-2-丁炔

五、發明說明 (13)

、2-甲吡啶基氯、3-甲吡啶基氯、4-甲吡啶基氯、4-溴甲基喹啉、溴乙腈、表氯醇、溴氯甲烷、溴硝基甲烷、溴乙酸甲酯、甲氧基甲基氯、溴乙醯胺、2-溴苯乙酮、1-溴-2-丁酮、溴氯甲烷、溴甲基苯基磺、及1,3-二溴-1-丙烯等。

烷基磺酸酯之實例為：烯丙基-O-甲苯磺酸酯、3-苯基丙基-O-三氟甲烷磺酸酯及正丁基-O-甲烷磺酸酯等。

使用相對被烷化之紅黴素衍生物為1至4莫耳當量烷化劑為足夠的。

上述用於羥基保護之非質子溶劑亦可用於烷化。

可用於烷化之鹼之實例包括氫氧化鉀、氫氧化鈉、四烷基銨氫氧化物、氫化鈉、氫化鉀、異丙氧鉀、第三丁氧鉀、及異丁氧鉀等。鹼之量相對被烷化之化合物通常為1至4當量。

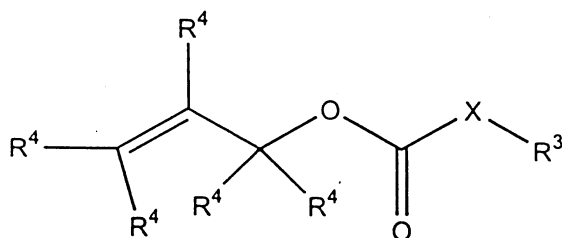
或者，紅黴素衍生物可在鈹觸媒及磷促進劑存在下以烯基烷化基烷化。大部份鈹(O)觸媒在此過程中作用。某些鈹(II)觸媒亦可作用，如乙酸鈹(II)，其因與磷之原位反應而轉化成為鈹(O)物種。鈹觸媒可選自但不限於乙酸鈹(II)、肆(三苯膦)鈹(O)、參(二亞苳基丙酮)二鈹、及(四-二亞苳基丙酮)二鈹等。鈹觸媒對磷之比例通常範圍為約2:1至1:8。適合之磷包括但不限於三苯膦、貳(二苯膦)甲烷、貳(二苯膦)乙烷、貳(二苯膦)丙烷、1,4-貳(二苯膦)丁烷、貳(二苯膦)戊烷、及三(鄰甲苯基)膦等。

反應在非質子溶劑中進行，較佳為在高溫，較佳為等於或高於50°C。可用之非質子溶劑包括但不限於N,N-二甲基

五、發明說明 (14)

甲醯胺、二甲基亞砷、N-甲基-2-吡咯啉酮、六甲基磷三醯胺、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、甲基-第三丁基醚、庚烷、乙腈、乙酸異丙酯、及乙酸乙酯等。最佳溶劑為四氫呋喃或甲苯。

可用之烯基烷化劑為烯丙烴之碳酸酯及胺甲酸酯，如碳酸烯丙酯及胺甲酸烯丙酯。目前較佳之可用烯基烷化劑具有以下所示之式II。



式II

其中X為O或NR⁵，其中R⁵為烷基或芳基，或R³與R⁴一起可形成芳族或非芳族環；

在各情形，R⁴獨立地為氫、烷基、鹵素、芳基或雜芳基，及R³為烷基。目前較佳之烯基烷化劑包括其中R³基為第三丁基、異丙基或N,N-二異丙基者。烯基烷化劑包括碳酸烯丙基異丙酯、碳酸烯丙基-第三丁酯、胺甲酸烯丙基N,N-二異丙酯、碳酸3-(3-噁啉基)-2-丙烯-1-醇第三丁酯、及碳酸1-(3-噁啉基)-2-丙烯-1-醇第三丁酯。烯基烷化劑可藉由醇與加入碳酸或胺甲酸部份之廣泛種類化合物之反應而得。此化合物包括但不限於氯甲酸第三丁酯、2-(第三丁氧基羰基-氧基亞胺)-2-苯基乙腈、第三丁氧基羰基琥珀醯亞胺、二第三丁基二碳酸酯、及1-(第三丁氧基-羰基)咪唑，而

五、發明說明 (15)

且反應在有機或無機鹼存在下進行。反應溫度由約 -30°C 至約 30°C 。

氧肟化

肟可藉衍生物於鹼存在下與如羥胺鹽酸鹽之氧肟化劑之反應，或於酸存在下與羥基胺之反應，由含酮紅黴素衍生物製備，如美國專利5,274,085所述。可用之氧肟化劑包括羥基胺鹽酸鹽或其鹽；如鹽酸鹽或乙酸鹽。合成步驟之代表性實例如下。組合紅黴素、鹼、異丙醇、50%羥基胺水溶液(5至10當量)、及乙酸(將pH調整至小於7)。將混合物攪拌加熱至 50°C ，直到反應完成(至多20小時)。然後將混合物冷卻至低於 40°C ，以氫氧化鈉水溶液將pH調整至大於9，然後將產物萃取至乙酸異丙酯中，濃縮、過濾及乾燥。

芳基硫亞胺：形成及水解

C-9肟紅黴素衍生物之芳基硫亞胺可藉由肟與三烷基膦及二芳基二硫化物在約 0°C 至約 30°C 之溫度在有機溶劑中之反應而得。反應可進行約15分鐘至約48小時之時間。較佳為，反應在 $10-20^{\circ}\text{C}$ 進行2-4小時。目前較佳之有機溶劑包括四氫呋喃、甲苯、吡啶、乙酸乙酯及N,N-二甲基甲醯胺。可用之三烷基膦包括三乙膦、三丁膦、三辛膦、及三環己膦等。目前較佳之芳基二硫化物為苯基二硫化物，及目前較佳之三烷基膦為三丁膦。肟：膦：硫化物之比例可為1:1-2:1.5-3。較佳為，肟：膦：硫化物之比例為1:1.1:2。

將芳基硫亞胺水解成亞胺之代表性步驟如下。亞胺可溶於THF，及加入足以將pH調整至2-3之量之酸，如濃鹽酸。

五、發明說明 (16)

亞胺可藉過濾隔離成對應鹽酸鹽，或萃取至水中。自由鹼可藉由以碳酸鈉水溶液調整pH及再萃取至有機溶劑(如乙酸乙酯或IPAC)中而得。

將芳基硫亞胺水解成酮之步驟乃藉由將芳基硫亞胺水解成亞胺，繼而將亞胺水解成酮，如以下之實例2所描述。或者，2個步驟可在單瓶方法中實行而無需亞胺隔離。

一般方法

如在此所詳述，可在單瓶中實行本發明方法之反應，雖然應了解所述方法可在多瓶中實行。"單瓶"方法為可在單一反應容器中實行之方法。熟悉此技藝者應了解，單瓶方法提供某些優於多瓶方法之優點。例如，單瓶方法需要較少之成分處理及/或轉移，因而降低意外或錯誤之危險。如反應成分之處理及轉移減少之結果，單瓶方法亦趨於比多瓶方法較不昂貴。

本方法之反應可在廣泛範圍之溫度發生，例如，0°C至150°C，更佳為20°C至100°C。選擇之溫度可視各種因素而定。例如，在反應在4至10之範圍內之pH值進行時，加熱較佳；另一方面，反應在10或更高之pH在室溫通常令人滿意地進行。

視許多因素而定，本發明方法所需之時間可廣泛地不同，主要為基質之本性、反應溫度與pH、及所使用緩衝劑或其他介質之本性，特別是溫度及pH。然而，在上示之較佳範圍內，5分鐘至50小時之時間通常為足夠的。

在本發明方法之反應完成後，可藉習知手段由反應混合

五、發明說明 (17)

物回收所需化合物，例如，任何一種以下步驟或任何適當組合：調整反應混合物之pH；濃縮反應混合物，例如，藉由在低壓下蒸發溶劑；分離反應殘渣，例如，過濾；或者如果因而產生結晶沈澱，則以不與水互溶之溶劑萃取混合物然後將溶劑由萃取液蒸發。如果需要，生成產物更可藉習知技術純化，例如，再結晶或各種層析技術，如管柱層析術或製備性薄層層析術。

如果需要，意圖使如溶劑、觸媒、稀釋劑、及其他材料之其他成分亦可存在於反應混合物中，只要加入之外來材料不重大地改變上述反應之本性，而是加入以促進反應、抑制副反應、或改良合成之純化步驟。

可藉本發明之方法製備之化合物包括呈現免疫抑制性、抗微生物、抗真菌、抗病毒、消炎、及抗增殖作用，而且呈現逆轉化學治療抗藥性之能力之化合物。藉本發明之方法合成之化合物亦發現治療自身免疫疾病之用途，如類風濕性關節炎、Hashimoto氏甲狀腺炎、多發性硬化、重症肌無力、第I型糖尿病、葡萄膜炎、過敏性腦脊髓炎、血管性腎炎等。其他用途包括發炎與過度增殖皮膚疾病之治療及預防，及免疫學治療疾病之皮膚表現，如牛皮癬、特異反應性皮炎、及表皮松解癬。可使用本發明化合物之其他實例包括各種眼疾(自身免疫等)，如眼部天疱疹、鞏膜炎、及 Graves' ophthalmopathy，等。

提出這些實例以敘述本發明方法之較佳具體實施例及用途，而且並不表示限制本發明，除非在所附之申請專利範

五、發明說明 (18)

圖中另有所述。

實例 1

依照以下之步驟合成 9-苯基硫亞胺紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。

首先，如下合成 9-苯基硫亞胺紅黴素。在 5-8°C 在氮大氣下將三丁膦 (5 毫升，20 毫莫耳) 逐滴加入紅黴素 9-胍 (7.5 克，10 毫莫耳，依照美國專利 5,274,085 所揭示之步驟將紅黴素 A 胍化而得) 與二苯基二硫化物 (4.4 克，20 毫莫耳) 於四氫呋喃 (30 毫升) 之溶液。30 分鐘後，藉由例入 5% 碳酸鈉水溶液 (150 毫升) 中而將混合物驟冷。將沈澱過濾。然後將濾塊溶於乙酸異丙酯 (50 毫升) 與二氯甲烷 (50 毫升) 之混合物且以硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾且將溶液真空濃縮。將殘渣溶於乙酸異丙酯 (7 毫升) 且藉由加入庚烷 (70 毫升) 而將產物沈澱。過濾及乾燥產生 4.43 克苯基硫亞胺紅黴素 (相當於 52% 產率)。

然後如下製備 9-苯基硫亞胺紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。在室溫將 9-苯基硫亞胺紅黴素 (1.25 克，1.5 毫莫耳)、苯甲酸酐 (1.0 克，4.4 毫莫耳)、三乙胺 (0.5 毫升，3.6 毫莫耳) 及二甲胺基吡啶 (0.18 克，1.5 毫莫耳) 於四氫呋喃 (4 毫升) 中混合約 15 小時。混合物以 0.2 毫升水驟冷。0.5 小時後，以乙酸乙酯 (20 毫升) 及水 (20 毫升) 稀釋。將有機層分離且以 10% 碳酸鈉水溶液 (10 毫升) 清洗。然後將有機層真空濃縮且以乙腈 (5 毫升) 稀釋。由乙腈再結晶及乾燥產生 1.1 克所需二苯甲酸酯 (相當於 71% 產率)。這些反應亦可不隔離中間物苯基硫

五、發明說明 (19)

亞胺紅黴素而進行。

實例 2

如下合成紅黴素 A 9-脲-2',4", 9-三苯甲酸酯。

將固態紅黴素 A 脲(2.006 公斤, 2.677 莫耳)裝至 50-公升圓底燒瓶(裝有攪拌槳、熱偶及氮入口)且溶於乙酸異丙酯(IPAC, 15.5 公斤)。將 IPAC 濃縮同時定期地加入四氫呋喃(THF, 45.6 公斤)成為 22 公升最終體積(K.F.=5.3 莫耳%)。將二甲胺基吡啶(DMAP, 0.3282 公斤, 2.67 莫耳)、三乙胺(1.198 公斤, 11.84 莫耳)及苯甲酸酐(2.547 公斤, 11.269 莫耳)一次加入燒瓶中且在 25°C 攪拌 40 小時。將反應混合物急冷至 0-5°C 且以維持 <10°C 之內部溫度之速率(一般~40 分鐘)加入 N,N-二甲基伸乙二胺(0.427 公斤, 相對檢驗之 Bz₂O 為 1.5 當量)。在加成完成後, 在 +5°C 將混合物攪拌約 1 小時直到無苯甲酸酐殘留。將反應混合物轉移至 100-公升容器, 及以甲基第三丁基醚(MTBE, 20 公升)稀釋。有機層以 5%KH₂PO₄ 溶液(2 X 20 公斤)清洗。有機層以 7%NaHCO₃ 溶液(20 公斤)及 27%NaCl 溶液(10 公斤)清洗。將有機層真空濃縮以去除 THF, 同時定期地裝載 IPA(16 公升)成為 12 公升最終體積(NMR 顯示無 THF 存在)。將漿液以良好之攪拌加溫至 45°C 且攪拌 1.5 小時。將漿液冷卻至 -5°C 且攪拌 1.5 小時。將產物過濾且以 IPA(3 X 1 公升預冷至 -10°C)清洗。將三苯甲酸酯轉移至盤中且在 50°C 以氮通氣而真空乾燥。產率為 2.323 公斤(82%)。

然後如下以 3-(3-噁啉基)-2-丙烯-1-醇第三丁基碳酸酯將紅黴素 A 脲三苯甲酸酯烷化。

五、發明說明 (20)

將固態紅黴素A脞三苯甲酸酯(1000.1克, 0.942莫耳)裝至10-公升轉動蒸發器燒瓶中且溶於THF(4.066公斤)。將THF真空蒸發, 留下泡沫狀油。將泡沫再溶於THF(3.427公斤)且再度蒸發。將生成材料溶於THF(3.500公斤)且轉移至裝有回流冷凝器、氮入口管、加熱軸及機械攪拌裝置之12-公升圓底燒瓶。將容器脫氧。將固態3-(3-喹啉基)-2-丙烯-1-醇第三丁基碳酸酯(308.9克, 1.08莫耳, 1.15當量)一次加入繼而加入Pd₂(dba)₃(8.61克, 0.0094莫耳, 0.01當量)及dppb(8.02克, 0.018莫耳, 0.02當量)。將反應混合物加熱至回流(65°C)約30分鐘直到原料消耗。

將反應混合物急冷至15°C。加入異丙醇(4.0公升), 繼而立即加入2N NaOH(234毫升, 0.234莫耳, 0.5當量)。如所需加入額外之氫氧化鈉溶液以促使水解完成。將反應混合物倒入MTBE(12公升)及7% NaHCO₃水溶液(8公升)中且攪拌4分鐘。在層解析時, 形成黑色界面。將層分離, 及隨水層去除此界面。有機物以23% NaCl水溶液(8公升)清洗, 而且將層分離, 再度隨水層去除任何黑色界面。在轉動蒸發器上以45°C熱浴去除溶劑。將殘餘泡沫溶於THF(4公升)且藉轉動蒸發濃縮。重複此步驟, 留下所需產物和乾燥泡沫, 其重1262.1克。

實例3

依照以下之合成步驟製備6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。

首先, 如下製備9-亞胺基-6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-

五、發明說明 (21)

二苯甲酸酯。在氮大氣下將三丁膦(31毫升, 120毫莫耳)逐滴加入6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯(40克, 36毫莫耳, 依照實例2之步驟合成)及二苯基二硫化物(16克, 73毫莫耳)於四氫呋喃(240毫升)之溶液。15小時後, 藉由逐滴加入濃HCl(3.5毫升)而將混合物驟冷。2小時後, 將沈澱過濾。濾塊以MTBE(100毫升)清洗且乾燥產生33克亞胺如鹽酸鹽(相當於80%產率)。

然後如下製備6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。在室溫混合9-亞胺基-6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯(2克, 1.8毫莫耳)、酒石酸(0.5克, 3.3毫莫耳)、四氫呋喃(8毫升)及水(8毫升)。將混合物加熱至60-65°C, 直到HPLC顯示殘留不超過2%原料。藉由加入氫氧化鈉水溶液(4N)將混合物之pH調整至7-8。將水層分離; 將有機層真空濃縮, 以IPA稀釋及在IPA(8毫升)中漿化。過濾及乾燥產生1.82克酮(相當於91%產率)。這些反應亦可在單瓶中完成而無需亞胺隔離, 產生75-80%產率之酮。

實例4

如下製備3-(3-喹啉基)-2-丙烯-1-醇第三丁基碳酸酯。在裝有抬頭式機械攪拌器之500-毫升三頸圓底燒瓶裝以2-(3-喹啉基)-2-丙烯-1-醇(13.03克, 70.43毫莫耳)如順與反式異構物之混合物(81%順式, 及19%反式)、二第三丁基二碳酸酯(16.91克, 77.48毫莫耳, 1.11當量)、四正丁銨氫硫酸鹽(742毫克, 2.17毫莫耳)、及二氯甲烷(135毫升)。將攪拌混合物冷卻至0至5°C, 此時經45分鐘加入25%氫氧化鈉水溶液

五、發明說明 (22)

(33.3毫升)，使得內部溫度不上升超過20°C。在反應完成時(1至4小時)，反應混合物以二氯甲烷(50毫升)稀釋且以水(2 X 125毫升)清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾，及真空濃縮而提供3-(3-喹啉基)-2-丙烯-1-醇第三丁基碳酸酯：18.35克(91.4%)如油。此材料更可在矽膠上藉層析術純化而提供純化碳酸酯如無色油，其保持順與反式異構物之原始比例：17.50克，87.2%。

實例 5

依照以下之步驟合成9-亞胺基-6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。

首先，如下製備9-亞胺基-6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。在氮大氣下將丙烯基喹啉第三丁基碳酸酯(PQC, 0.5克, 1.75毫莫耳，依照實例4之步驟合成)、9-苯基硫亞胺紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯(1.05克, 1毫莫耳，依照實例1之步驟而得)、乙酸鈣(5毫克)、及貳(二苯基膦)丁烷(16毫克)溶於四氫呋喃(5毫升)。將混合物加熱至回流。3小時後，將混合物冷卻至室溫且經一層FILTRAL(0.2克)過濾。將溶劑蒸發，殘渣以乙酸異丙酯(5毫升)稀釋且在乙酸異丙酯-庚烷(1:4, 5毫升)中漿化。然後將固體過濾及乾燥產生0.9克產物(相當於75%產率)。

然後以以下之方式製備9-亞胺基-6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯鹽酸鹽。在室溫將鹽酸逐滴加入9-苯基硫亞胺基-6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯(0.9克, 0.7毫莫耳)於四氫呋喃(5毫升)之溶液，直到所有原料消

五、發明說明 (23)

耗。生成混合物以MTBE(5毫升)稀釋及過濾。濾塊以乙腈(2毫升)清洗及乾燥產生0.74克產物(相當於88%產率)。

所有引用之參考資料在此併入作為參考。

本發明藉以上之說明及實例描述。以上之說明意圖作為非限制描述，因為許多變化對熟悉此技藝者為顯而易知的。因而意圖使所有此種變化包括所附申請專利範圍之範圍及精神內。

可不背離如以下申請專利範圍所界定之本發明概念及範圍而改變在此所述之本發明方法之組合物、操作及配置。

四、中文發明摘要(發明之名稱:利用芳基硫亞胺合成紅黴素衍生物之方法)

茲揭示一種涉及芳基硫亞胺中間物之用於紅黴素衍生物合成之有效脫肟技術。此芳基硫亞胺中間物可用於保護含酮紅黴素衍生物之酮成為硫亞胺之方法;將含肟紅黴素衍生物脫肟之方法,或製備6-O-烷基紅黴素衍生物之方法。目前較佳之紅黴素衍生物具有C-9肟或C-9酮。

英文發明摘要(發明之名稱: "METHODS UTILIZING ARYL THIOIMINES IN SYNTHESIS OF ERYTHROMYCIN DERIVATIVES")

An efficient deoximation technique for use in synthesis of erythromycin derivatives, involving aryl thioimine intermediates is disclosed. The aryl thioimine intermediates can be utilized in a method for protecting a ketone of a ketone-containing erythromycin derivative as a thioimine; a method for deoximating an oxime-containing erythromycin derivative, or a method for preparing a 6-O-alkyl erythromycin derivative. Presently preferred erythromycin derivatives have a C-9 oxime or a C-9 ketone.

六、申請專利範圍

1. 一種保護含酮紅黴素衍生物之酮成為硫亞胺之方法，其包含步驟：
以氧肟化劑反應含酮紅黴素衍生物之酮形成肟；然後，以三烷基磷及芳基二硫化物反應該肟形成芳基硫亞胺。
2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該酮為C-9酮，及該芳基硫亞胺為C-9芳基硫亞胺。
3. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該三烷基磷為三丁磷。
4. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該芳基二硫化物為二苯基二硫化物。
5. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該氧肟化劑為羥基胺。
6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其更包含在酸性水溶液中將該芳基硫亞胺去保護以形成含酮紅黴素衍生物。
7. 根據申請專利範圍第2項之方法，其中該含C-9酮紅黴素衍生物在C-6具有羥基。
8. 根據申請專利範圍第7項之方法，其中保護該C-9酮而以烷化劑烷化C-6。
9. 根據申請專利範圍第8項之方法，其中該烷化劑為烯基烷化劑。
10. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中該含酮紅黴素衍生物為紅黴素A，及該芳基硫亞胺為9-苯基硫亞胺紅黴素。
11. 根據申請專利範圍第1項之方法，其更包含以水解劑將

六、申請專利範圍

芳基硫亞胺水解成亞胺。

12.一種將6-O-經取代含脲紅黴素衍生物脫脲之方法，其包含步驟：

以三烷基膦及芳基二硫化物反應6-O-經取代含脲紅黴素衍生物之脲形成芳基硫亞胺；然後，

在酸性水溶液中將該芳基硫亞胺水解以形成含酮6-O-經取代紅黴素衍生物。

13.根據申請專利範圍第12項之方法，其中該三烷基膦為三丁膦。

14.根據申請專利範圍第12項之方法，其中該芳基二硫化物為二苯基二硫化物。

15.根據申請專利範圍第12項之方法，其中該6-O-經取代含脲紅黴素衍生物為含C-9脲、含2'-羥基、含4"-羥基、含C-6羥基紅黴素衍生物。

16.根據申請專利範圍第15項之方法，其更包含以至少一種羥基保護劑保護該含C-9脲、含2'-羥基、含4"-羥基、含C-6羥基紅黴素衍生物之該2'-羥基及該4"-羥基，以在芳基硫亞胺形成後形成2'-及4"-羥基經保護芳基硫亞胺。

17.根據申請專利範圍第16項之方法，其更包含以烷化劑烷化該2'-及4"-羥基經保護芳基硫亞胺，以形成2'-及4"-羥基經保護、C-6-O-烷化芳基硫亞胺。

18.根據申請專利範圍第17項之方法，其中該2'-及4"-羥基經保護、C-6-O-烷化芳基硫亞胺為9-苯基硫亞胺-6-O-丙烯基啞啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯，及該含酮6-O-經取代紅

六、申請專利範圍

黴素衍生物為6-O-丙烯基啞啉基紅黴素-2',4''-二苯甲酸酯。

19.一種製備含C-9酮、含C-6羥基、含2'-羥基、含4''-羥基紅黴素衍生物之6-O-烷基衍生物之方法，其包含步驟：

以氧肟化劑反應含C-9酮、含C-6羥基、含2'-羥基、含4''-羥基紅黴素衍生物之C-9酮形成C-9肟；

以三烷基膦及芳基二硫化物將該C-9肟衍生形成C-9芳基硫亞胺；

以至少一種羥基保護基保護該C-9芳基硫亞胺之該2'-羥基及該4''-羥基形成2'-及4''-羥基經保護C-9芳基硫亞胺；

以烷化劑烷化該2'及4''-羥基經保護C-9芳基硫亞胺之該C-6-羥基形成C-6-O-烷化2'及4''-羥基經保護C-9芳基硫亞胺；

在酸性水溶液中將該2'及4''-羥基經保護C-6-O-烷化C-9芳基硫亞胺脫肟，以形成2'及4''-羥基經保護C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物；然後，

隔離所需產物。

20.根據申請專利範圍第19項之方法，其中該三烷基膦為三丁膦。

21.根據申請專利範圍第19項之方法，其中該芳基二硫化物為二苯基二硫化物。

22.根據申請專利範圍第19項之方法，其中至少一種羥基保護劑為苯甲酸酐。

23.根據申請專利範圍第19項之方法，其中該烷化劑為烯基烷化劑。

六、申請專利範圍

24. 根據申請專利範圍第23項之方法，其中該烯基烷化劑為丙烯基喹啉第三丁基碳酸酯及鈹觸媒。
25. 根據申請專利範圍第19項之方法，其更包含將該2'及4"-羥基經保護、C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物去保護，以形成2'及4"-羥基、C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物。
26. 根據申請專利範圍第19項之方法，其中該2'及4"-羥基經保護C-6-O-烷化C-9酮紅黴素衍生物為6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯。
27. 一種保護紅黴素A之酮成為硫亞胺之方法，其包含步驟：
以羥基胺反應紅黴素A之酮形成脛；然後，
以三丁膦及苯基二硫化物反應該脛形成9-苯基硫亞胺紅黴素。
28. 一種製備6-O-丙烯基喹啉基紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯之方法，其包含步驟：
以羥基胺反應紅黴素A之C-9酮形成紅黴素脛；
以三丁膦及苯基二硫化物將該脛衍生形成9-苯基硫亞胺紅黴素；
以苯甲酸酐保護9-苯基硫亞胺紅黴素之2'-羥基及4"-羥基形成9-苯基硫亞胺紅黴素2',4"二苯甲酸酯；
以丙烯基喹啉基第三丁基碳酸酯及鈹觸媒烷化9-苯基硫亞胺紅黴素2',4"二苯甲酸酯之C-6-羥基形成6-O-丙烯基喹啉基-9-苯基硫亞胺紅黴素2',4"二苯甲酸酯；
在HCl水溶液中將6-O-丙烯基喹啉基-9-苯基硫亞胺紅黴素-2',4"-二苯甲酸酯轉化成為6-O-丙烯基喹啉基紅黴素2',4"二苯甲酸酯；然後，
隔離所需產物。